

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

195

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean RIAnt

Né le 24 Juillet 1910, à ORLÉANS (Loiret)

**Contribution à l'Etude
de
l'Urticaire Ovarienne
de la Puberté**

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean Riant

Né le 24 Juillet 1910, à ORLÉANS (Loiret)

**Contribution à l'Etude
de
l'Urticaire Ovarienne
de la Puberté**

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		MONDOR.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL- LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		Marcel LABBE
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GREGOIRE.
		LENORMANT.
		TERRIEN.
Clinique ophtalmologique		CHEVASSU.
Clinique urologique		LEVY-SOLAL.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		JEANNIN.
		MOCQUOT.
Clinique gynécologique		OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale		LEMATRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale		VILLARET.
Clinique propédeutique		TROISIER
Clinique de la Tuberculose		MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie		LAUBRY.
Clinique cardiologie		N...
Assistance médico-sociale		HAZARD.
		HOVELACQUE
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		SANNIE.
		VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	médicale.	D'ALLAINES ..
FENARD Henri	médicale.	GAYET
BERNARD Et.	médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.). ..	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	médicale.	HUGUENIN
COSTE	médicale.	JOANNON
CHEVALLIER	médicale.	LACOMME
DOGNON	Physique	LANTUEJOUL ..
FUNCK-		LAROCHE Guy..
BENTANO	Pathologie chirurgicale.	LAVIER
FEY	Urologie.	LELONG
GAILLARD	Parasitologie.	
GASTINEL	Bactériologie.	

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	MM.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.		PORTES	Obstétrique.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.		RENARD.....	Ophthalmologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.		RICHET	Physiologie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.		SENEQUE ...	Pathologie chirurgicale
MOLLARET	Pathologie médicale.		TURPIN	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.		VIGNES	Obstétrique.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.		WILMOTH	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN	Pathologie médicale.			
PETIT-				
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.			

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-	
CHAILLEY-		LEMAIRE..	Parasitologie.
BERT	Physiologie.	LE LORIER ...	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.	SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
		VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT ...	
CFABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR- VAL-			} Clinique obstétricale
LERY-RADOT..		ECALLE	
SEZARY		METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.		
CHAILLEY-BERT, agrégé		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique
RUPPE		Stomatologie.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance.

A MES FRERES

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT CLEMENT

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et a bien voulu nous
guider au cours de son élaboration.

Témoignage de notre vive gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

ET A LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'URTICAIRE OVARIENNE DE LA PUBERTÉ

HISTORIQUE

Les rapports entre le fonctionnement défectueux de l'ovaire et l'apparition d'éruptions urticariennes ont depuis longtemps frappé les observateurs.

Les premiers d'entre eux établirent leur existence en ne se basant que sur des constatations essentiellement cliniques, sans soupçonner cependant les relations précises, de cause à effet, qui rattachaient troubles menstruels et troubles dermatologiques.

La découverte de l'anaphylaxie, les travaux de WIDAL sur les états de sensibilisation, le rôle, senti puis confirmé par cet auteur, des glandes à sécrétion interne dans la genèse de l'hypersensibilité étayèrent les données de l'observation.

Mais c'est surtout aux progrès considérables réalisés par l'endocrinologie génitale pendant ces dernières années que nous devons les notions plus précises sur l'évolution et la pathogénie de ces états anaphylactiques si particuliers au cours du cycle menstruel.

Pour cette dernière raison, en marge de l'historique de l'urticaire ovarienne, résumé à des considérations

morphologiques et pathogéniques diverses, qui, en l'absence de connaissances endocrinologiques bien définies, ont contribué à isoler peu à peu cette question, nous tracerons celui, plus récent, de l'ovaire, glande endocrine.

Historique de l'urticaire ovarienne.

Des observations anciennes nous montrent que la sensibilité particulière que semble acquérir la peau au moment des règles est un fait connu depuis fort longtemps. Les cliniciens y décrivaient des cas d'herpès, d'eczéma, d'urticaires cataméniaux et ils constataient déjà l'apparition brusque de ces différentes dermatoses au moment de la puberté, leur disparition fréquente au moment de la ménopause, l'action suspensive de la grossesse dans leur évolution, parfois leur répétition d'une surprenante régularité à chaque menstruation.

On parlait d' « exanthèmes menstruels » essentiellement conditionnés par des lésions chroniques au niveau de l'appareil génital, que FRANCK, HÉBRA, JOSEPH (*Berl. Klin. Woch.* 1879) mirent en relief.

STILLER et WAGNER, en Allemagne, renouvelant la vieille théorie de PELÜGER selon laquelle les gonades exerçaient sur les caractères sexuels secondaires une excitation nerveuse qui commandait leur activité, les qualifièrent d' « angionévroses réflexes ».

MATZENAUER et POLLAND décrivirent des dermatoses

symétriques, s'accompagnant de dysménorrhées que KREIBICH, en 1920, identifia aux urticaires menstruelles.

Dans un autre ordre d'idées, DURAN REYNALDS, en étudiant les rapports de l'anaphylaxie avec la grossesse, confirma expérimentalement les faits déjà observés en clinique par FOUQUET ; « des femelles, anaphylactisées à l'aide d'un antigène déterminé, semblaient perdre leur sensibilité pendant la gestation ».

La même année, ACHARD et FLANDIN rapportèrent à la Société Médicale des Hôpitaux un cas d'œdème de Quincke à apparitions cycliques cataméniales chez une femme de 32 ans. Deux jours avant les règles, des douleurs rhumatoïdes s'installaient dans la continuité des membres ; elles étaient accompagnées de douleurs oculaires rappelant la migraine ophtalmique, et aussitôt suivies d'apparitions d'œdèmes blancs, durs, aux paupières, aux lèvres, aux membres inférieurs, aux poignets. Chaque mois ces phénomènes se renouvelaient régulièrement ; ils obtinrent une guérison complète par l'autohémothérapie pratiquée à l'acmé des crises.

En 1921, LUMIÈRE et COUTURIER précisèrent les travaux de REYNALDS ; opérant sur des cobayes, ils affirmèrent que les « femelles pleines étaient incapables de réagir non seulement à l'injection déchainante d'antigène mais aussi à toute autre injection de substance inerte fioculée susceptible de provoquer invariablement des phénomènes de choc chez les animaux qui ne se trouvaient pas dans cet état ».

Après l'accouchement l'état de sensibilisation réapparaissait chez les femelles préparées.

A l'appui d'expériences personnelles pratiquées sur ses malades, HANS GEBER émit sur cette question des idées pathogéniques nouvelles.

ABRAMI tenta de montrer chez la femme une hypersensibilité aux extraits glandulaires endocriniens. Il fit de nombreuses cuti-réactions, mais il n'obtint que de rares résultats positifs et seulement à la poudre d'ovaire et à la poudre de corps thyroïde.

WIDAL, avec ABRAMI et DE GENNES, dans une observation restée célèbre, parue dans la *Presse Médicale* du 6 mai 1922, démontra d'une façon irréfutable le rôle de l'ovaire dans les états anaphylactiques. Dans cette observation l'auteur mit en évidence un cas de colloïdoclasie créée et entretenue par le dysfonctionnement ovarien et il en conclut que « le défaut ou l'excès dans le milieu sanguin des produits de sécrétion des glandes endocrines réalisaient des conditions d'instabilité colloïdoplasmatiques propices à l'éclosion des phénomènes d'anaphylaxie ».

Cette conclusion, qui mettait en lumière l'influence endocrinienne dans les états de choc devait faire date dans l'histoire de l'urticaire ovarienne; elle était appelée à avoir des répercussions pratiques considérables.

Les recherches de BIEDL et KRAUSS, de BOUCHÉ et HUSTIN, de TINEL, GARRELON et SANTENOISE, de MILIAN et BABALIAN, de GAUTRELET ayant mis en évidence la participation du système vago-sympathique dans la production de la crise anaphylactique, LEVY FRANCKEL

et JUSTER, en 1926, établirent que « les processus humoraux, les processus nerveux, commandés par la vie organo-végétative et le dysfonctionnement endocrinien était dans un tel état de corrélation qu'il était impossible, dans la plupart des cas, de faire la place de ce qui revenait à l'un ou à l'autre ». C'est la raison pour laquelle certaines urticaires, classées non sans raison parmi les états de sensibilisation, se trouvent néanmoins améliorées par une thérapeutique agissant sur le système sympathique ou sur les glandes endocrines.

A cette question on peut encore rattacher l'histoire d'une urticaire vésiculeuse et bulleuse, étudiée par JOLTRAIN et René BENARD; urticaire qui, apparue au moment du retour de couches après une troisième grossesse bien supportée, sans rapports précis avec les règles, mais cependant avec quelques caractères cataméniaux, récidiva avec une régularité déconcertante, toutes les six semaines environ pendant quatre ans.

En 1928, PASTEUR-VALLERY-RABOT et BLAMOUTIER publièrent deux cas d'urticaires menstruelles; l'un fut guéri par la peptonothérapie, alors que les diverses opothérapies étaient restées inefficaces; l'autre, au contraire, par l'opothérapie ovarienne, alors que la malade ne présentait aucun signe apparent d'insuffisance ovarienne.

Ces nombreuses recherches rendent aujourd'hui indiscutable le rôle endocrinien dans l'éclosion d'états anaphylactiques, qui se traduisent par de l'urticaire,

soit au moment des règles, soit dans leur intervalle. Le problème de son déterminisme apparaît comme particulièrement complexe.

Nous verrons, dans un prochain chapitre, que l'endocrinologie génitale et les découvertes récentes qu'elle suscita ont permis une connaissance plus approfondie de la question.

Historique de la fonction endocrinienne de l'ovaire.

C'est BROWN-SÉQUART qui émit le premier l'hypothèse de l'existence d'une sécrétion interne de l'ovaire. Dans une communication qu'il fit à la Société de Biologie, en 1899, il soutenait que le suc ovarien, injecté à des femmes vieilles jouissait du même pouvoir dynamogénique que le suc testiculaire pour l'homme.

L'année précédente, PRENANT avait déjà pressenti le rôle endocrinien du corps jaune, rôle qui fut établi expérimentalement par FRAENKEL en 1903 et définitivement démontré en 1920 par ANCEL et BORIN.

En 1922, FRANCK, LEABORN et CHAMPY montrèrent qu'il était possible d'obtenir le rut chez des lapins en injectant de la liqueur folliculaire.

En 1923, ALLEN et Doisy purent isoler, à partir des follicules de vaches et de truie, une substance active qui, injectée à des souris et des rats préalablement castrés, produisait les changements typiques du rut et la croissance de la glande mammaire. Ce résultat

fut confirmé par COUTURIER sur des cobayes avec du liquide folliculaire de femme, par TSU sur les lapins, enfin par VINTEMBERG sur les lapines impubères.

KELLS et CHAMPY, en 1927, pensèrent que le corps jaune, au cours de son évolution, contenait une substance qui avait le pouvoir de congestionner l'endomètre et la glande mammaire. En même temps, ZONDEK indiqua que l'urine de femmes enceintes contenait de la folliculine en assez grande quantité.

En 1928, VEICHERT décrivit les propriétés physiologiques de l'hormone spécifique du corps jaune. Il prépara un extrait aqueux actif de cette glande, dont les injections à la rate provoquèrent la formation d'un placentome; la rate étant préalablement castrée, VEICHERT remarqua que ces injections ne faisaient apparaître aucune modification endométriale.

CORMER et ALLEN, en 1929, obtinrent l'hormone lutéinique à l'état isolé. SIMONNET et BROUHA, l'expérimentant sur l'animal, arrivèrent aux mêmes conclusions que VEICHERT; l'hormone restait sans effet sur la femelle castrée depuis longtemps, elle retrouvait ses propriétés physiologiques si son application était précédée d'injections de folliculine.

La même année, ZONDEK découvrit que l'urine de jument gravide contenait vingt fois plus de folliculine que l'urine de femme enceinte.

En 1930, FRANCK, GUSTAVSON et GOLDBERGER signalèrent que le corps jaune, à l'image du lobe antérieur de l'hypophyse, sécrétait deux hormones distinctes : l'hormone anabolique, non spécifique, car également

d'origine placentaire et folliculaire, et l'hormone aqueuse, qui lui est propre, inhibitrice, par excellence, du cycle, et présidant aux phénomènes nidatoires de l'œuf.

A la même époque, CLAUDEBERG définit une unité lapine de lutéine, HISARD montra l'action inhibitrice de la lutéine sur la contractilité de la fibre musculaire utérine.

DOISY et BUTTENANDT isolèrent les premiers cristaux de folliculine à partir de l'urine de femme.

GIRARD reprit ces travaux et, en 1931, il parvint, grâce à une méthode entièrement originale, à préparer la folliculine cristallisée, à l'état de pureté absolue et en quantité pratiquement illimitée.

En 1932, WESTMANN précisa le rôle du prolan B dans la durée d'activité et la fonction du corps jaune.

En 1935, BUTTENANDT, SLOTTA et FELS, HARTMANN et WETHSTEIN isolèrent la lutéine cristallisée.

En mars de la même année, DOISY, MARC CORQUODALE et THAYER obtinrent en partant de l'ovaire un corps cristallisé, identique au produit de réduction de la folliculine. Ils l'appelèrent di-hydro folliculine et ils affirmèrent que cette substance qui se trouve mélangée dans l'ovaire à une certaine quantité de folliculine serait le principe actif des extraits ovariens.

En mai, KAUFMANN réussit à provoquer artificiellement l'apparition des règles chez des femmes castrées en combinant l'action de la lutéine et de la folliculine.

Enfin la synthèse de la lutéine fut définitivement réalisée par BUTTENANDT en 1936.

★
★★

Dans l'état actuel de nos connaissances, on accorde à l'ovaire deux fonctions bien distinctes, l'une cytogène par production d'ovocytes, permettant, après fécondation, la reproduction de l'espèce, l'autre hormonique double conditionnant l'activité des caractères sexuels par le truchement de deux hormones, la folliculine et la lutéine ou progestine; elles mêmes sont sous la dépendance de deux hormones antéhypophysaires, les gonadostimulines A et B.

Depuis les travaux de WATRIN, il est admis qu'au début du cycle menstruel l'hormone gonadostimulante A détermine au niveau de l'ovaire le gonflement, la croissance et la maturité du follicule, la sécrétion de folliculine est accélérée. Cette dernière hormone stimule à son tour les sécrétions tubaire et utérine, le développement du muscle utérin et la contractilité tubo-utérine, elle provoque en outre un certain développement de la glande mammaire par hyperplasie des acini et la prolifération de la muqueuse vaginale. Si l'œuf n'a pas été fécondé, elle détermine la desquamation de la muqueuse utérine hypertrophiée. FERRIER et GIRARD ont montré que cette sécrétion augmentait progressivement jusqu'au treizième ou quinzième jour après les règles, date de la ponte ovulaire, où la folliculinémie est à son

apogée; elle s'atténue ensuite pour se tarir complètement lors de l'apparition de l'écoulement sanguin.

Le follicule rompu, débarrassé de l'ovocyte, les cellules folliculeuses entrant en contact avec de nombreux capillaires, s'hypertrophient considérablement et acquièrent des attributs glandulaires très marqués, le corps jaune est constitué. La gonadostimuline B, dès la ponte ovulaire, vient stimuler ces cellules, qui sous son action, élaborent la lutéine en plus grande quantité.

Cette sécrétion augmente rapidement dans le sang puis régresse pour s'éteindre dès l'installation de la menstruation si l'ovule n'a pas été fécondé; dans le cas contraire il apparaît une troisième hormone, issue de l'ovaire, le prolan B, qui active la sécrétion du corps jaune et fait proliférer la muqueuse utérine.

La lutéine provoque la transformation nidatoire de l'endomètre et une diminution de la contractilité tubo-utérine; elle complète l'action de la folliculine sur la glande mammaire par hyperplasie élective des canaux galactophores; enfin elle exerce sur l'appareil folliculaire une action stérilisante en faisant obstacle à la ponte ovulaire en cas de fécondation.

SYMPTOMATOLOGIE

L'urticaire ovarienne revêt la même morphologie que l'urticaire commune, dont WILLAN en 1808, ALIBERT, GIBERT puis BAZIN ont donné de belles descriptions; ses aspects cliniques sont variés à l'extrême.

La plupart du temps cette affection se présente sous la forme d'une éruption, composée de plaques en nombre et de grandeur excessivement variables, rougeâtres, discoïdes, légèrement saillantes, bien circonscrites et entourées généralement d'une auréole à contours arrondis ou polycycliques et de consistance plus ferme.

D'autres fois, l'élément est constitué par un groupe de petites vésicules apparaissant sur une macule érythémateuse ainsi que chez une malade observée par CALLENBERG; plus rarement par une bulle remplie d'un liquide jaunâtre, non purulent, qui s'affaisse secondairement et laisse longtemps une cicatrice (cas de René BENARD et JOLTRAIN); très souvent l'éruption revêt un type pseudo-œdémateux, bien décrit dans l'observation de M. GILBERT-DREYFUS, avec placards rouges, chauds, mal limités.

LENGYEL a signalé aussi un cas d'urticaire pigmentaire d'origine ovarienne.

Cette éruption apparaît brusquement et se généralise très rapidement en quelques heures; elle prédomine au visage sous forme d'œdème, à la face dorsale des bras, aux épaules, aux jambes, aux cuisses et sur les seins; elle peut être intense et s'accompagner alors de troubles du caractère, irritabilité, anxiété et de phénomènes généraux assez marqués pour nécessiter l'alitement.

KREIBICH, en 1920, après MATZENAUER et POLLAND, a insisté sur l'aspect symétrique que peut prendre cette généralisation; dans un article il en a fourni plusieurs exemples; nous n'avons constaté rien de semblable chez notre malade.

Parfois, au contraire, l'éruption reste localisée, régionale, ou réduite à quelques éléments disséminés.

La poussée urticarienne persiste généralement pendant deux ou trois jours, puis les plaques disparaissent, sans laisser de traces, aussi rapidement qu'elles sont apparues; plusieurs poussées peuvent se succéder.

Dans tous les cas le prurit ne fait jamais défaut; il est caractérisé par son intensité; les démangeaisons sont insupportables, quelquefois douloureuses, à paroxysmes nocturnes; on relève des lésions de grattage avec petits foyers d'infection secondaire.

Chez toutes les femmes qui sont atteintes de cette affection on trouve des perturbations génitales au moment des règles; c'est un signe pathognomonique. L'écoulement est précédé et accompagné de douleurs bi ou unilatérales, légères et gênantes ou assez mar-

quées pour en faire appréhender le retour par la malade.

Les règles sont abondantes, parfois ce sont de véritables ménorragies avec caillots (Observation I), précoces dans leur apparition, prolongées dans leur durée; il n'est pas rare de les voir persister huit à dix jours.

Enfin l'examen gynécologique peut faire suspecter une lésion ovarienne.

Ces crises d'urticaire sont récidivantes, la première remonte souvent à la date de la puberté; elles ont pour caractères principaux d'être cycliques, de revenir avec une périodicité remarquable et d'être calquées sur le rythme menstruel. Leur fixité d'apparition dans le temps permet d'en distinguer trois types :

Les crises *préménstruelles*, les plus communément décrites, débutent trois ou quatre jours avant les règles; elles évoluent par poussées successives jusqu'à leur apparition, où elles s'atténuent.

Parfois les crises se prolongent au delà de cette date et deviennent *ménstruelles*.

Les crises *interménstruelles*, de diagnostic plus difficile, sont plus longues, subintrantes, déclenchées par des causes diverses, les paroxysmes semblent se situer aux alentours du quinzième jour.

Cette classification est tout à fait schématique, car on assiste fréquemment à l'enchevêtrement de ces trois formes; les troubles menstruels en signeront alors l'étiologie.

En résumé, l'urticaire ovarienne se présente sous des aspects cliniques variés, qui ne permettent pas de la différencier. On devra cependant penser à la diagnostiquer chaque fois que, chez une femme, une éruption urticarienne tenace, rebelle à toute thérapeutique désensibilisante, apparaît sans cause alimentaire, à des dates bien déterminées, rythmées par les règles, qui sont troublées à la fois dans leur apparition, leur abondance et leur durée.

OBSERVATIONS

Nous apportons, à l'appui de cette symptomatologie, deux observations, dont l'une nous a été communiquée par M. ROBERT CLÉMENT, l'autre a été publiée par M. GILBERT DREYFUS.

Chez les deux malades dont il est question, il n'est pas douteux que nous soyons en présence d'urticaires ovariennes; cependant l'évolution de chacune d'elles, la date d'apparition de leurs poussées éruptives sont bien différentes.

Dans la première observation nous assistons à l'installation, dès la puberté plutôt précoce, d'une urticaire cyclique prémenstruelle, fixée dans ses apparitions et sa durée, particulièrement rebelle à toute thérapeutique symptomatique, et dont on peut nier toute origine digestive.

L'hypertrophie thyroïdienne, dont il y est parlé, ne paraît pas jouer un rôle quelconque dans la pathogénie de l'affection, il semble plutôt qu'elle ne soit qu'une accentuation d'un phénomène physiologique résultant d'une interaction hormonale, et qui, dans notre cas, plaiderait davantage encore en faveur d'une hyperactivité ovarienne.

Les cutiréactions positives montrent une hypersen-

sibilité élective à l'extrait ovarien et à la folliculine, elles guident le diagnostic et règlent la thérapeutique. Enfin la guérison, amorcée par un traitement désensibilisant spécifique, est définitivement établie sous l'influence de l'extrait orchitique total.

Dans la seconde observation, au contraire, les poussées d'urticaire se répètent presque quotidiennement durant tout le cycle menstruel; leur intensité et leur fréquence semblent cependant s'exagérer le quinzième jour après les règles et dans les jours qui les précèdent; l'hyperfolliculinie, mise en cause, y est confirmée par des dosages de cette substance dans l'urine. Le traitement lutéinique amène la disparition de tous les phénomènes pathologiques.

OBSERVATION I

Mlle C... B..., âgée de 13 ans 1/2, se présente à la consultation de M. le Docteur Clément le 21 décembre 1934.

Depuis le mois de février, date de ses premières règles, elle est atteinte d'urticaire généralisée non permanente, dont les poussées cycliques et violentes ont des caractères cataméniaux typiques.

L'éruption apparaît quatre à cinq jours avant l'installation des règles, escortée de malaises et de troubles psychiques plus ou moins marqués, elle se généralise rapidement et évolue avec des phases d'amélioration et d'aggravation successives jusqu'au

milieu de la période menstruelle dont elle ne dépasse jamais la durée. Chaque mois cette poussée récidive avec une étonnante régularité.

L'examen au moment de la crise est caractéristique; le thorax, les épaules, les bras, les cuisses et le dos sont recouverts de larges placards rouges, chauds, œdémateux, à contours circinés et dont la périphérie est infiltrée; il existe en outre de l'œdème des paupières et de la lèvre supérieure, quelques éléments à la face externe des joues et sur la plante des pieds.

Cette éruption, celle plantaire surtout, s'accompagne d'un prurit intense.

La thyroïde est légèrement hypertrophiée, visible et palpable, sans hyperesthésie ni souffle. La mensuration à la base du cou donne 33 centimètres; on note aussi une tachycardie à 96, un tremblement fin des extrémités, les réflexes sont exagérés.

Fait important : les règles sont très abondantes et irrégulières, elles durent dix jours et plus.

Mlle B... est aussi atteinte de scoliose. Elle pèse 38 kilos et mesure 1 m. 48.

Divers examens sont pratiqués :

L'examen du sang montre :

Hémoglobine.	80 %
Globules rouges. par mm ³	4.220.000
Globules blancs. par mm ³	4.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	57 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %

Moyens mononucléaires	31 %
Grands mononulcéaires	3 %
Lymphocytes.	7 %

La calcémie est de 108 mgr. ‰ et la cholestérolémie de 1 gr. 27 ‰.

On trouve dans l'urine 0 gr. 230 de substance d'Oriel.
Le métabolisme basal est diminué de 18 %.

La malade avait déjà suivi un traitement désensibilisant à l'hyposulfite de magnésium qui n'avait abouti à aucun résultat appréciable.

Nous prescrivons la Sistomensine pour corriger les troubles menstruels, et, dès l'apparition de la poussée urticarienne suivante nous faisons de l'autohémothérapie à raison d'une piqûre de 5 cc. de sang tous les quatre jours. Six piqûres sont pratiquées.

En mars les règles sont retardées de sept jours, elles sont normales, l'urticaire paraît moins intense.

Le mois suivant, frappés du rythme d'apparition des éruptions et de l'abondance du flux menstruel, nous pensons à une hypersensibilité d'origine ovarienne; nous faisons trois cuti-réactions au corps jaune, à la folliculine et à l'extrait ovarien; toutes trois se montrent positives, mais inégalement, la première faible, la seconde beaucoup plus marquée, celle à l'extrait d'ovaire très forte. Ces résultats sont confirmés un peu plus tard par des intradermoréactions à ces mêmes substances.

Nous cessons l'autohémothérapie et nous commençons une série d'intradermoréactions de traitement à

la substance d'Oriel, au mois de mai, quinze jours avant la date probable de la menstruation suivante. Le 14 mai, il n'y a pas d'éléments urticariens, le 15, quelques placards prurigineux apparaissent sur l'abdomen, ils se généralisent, sans grande poussée cependant, la veille des règles qui surviennent le 17.

Le traitement est continué, mais en juin, les règles sont avancées de onze jours et donnent lieu pendant la première journée à des pertes sanguines extrêmement abondantes, avec gros caillots et poulx à 108 ; le second jour et dans la nuit qui suit nouvelles hémorragies qui cessent après traitement et ne se renouvellent pas par la suite. Il n'est apparu que de petites papules, rares et disséminées, accompagnées cependant d'un prurit très vif.

Les intradermoréactions à la substance d'Oriel sont toujours pratiquées ; le 12 juillet on a fait jusqu'à seize gouttes. L'état général est bon malgré un poids un peu insuffisant : 1 m. 49, 40 k. 500.

La malade n'est pas vue pendant le mois d'août, en septembre, nouvelle éruption d'urticaire, sous forme de grands placards circinés, généralisée avec prurit intense contraignant l'enfant à veiller très tard dans la nuit. La crise précède de quatre jours les règles qui, sans être très abondantes, durent dix jours.

Cette éruption se répète en octobre, où dès la fin des phénomènes menstruels, l'Holosplénine est préconisée ; le 7 octobre, nous en faisons un centimètre cube, le 12 et 13, deux centimètres cubes ; le 14, le 15, le 16, le 17, le 18, le 19, le 20, chaque jour trois

centimètres cubes. On y associe un régime à base de Néolactine et de yohourt.

Urticaire généralisée, règles prolongées, abondantes apparaissent dans les mêmes circonstances.

Nous ne revoyons notre malade qu'en janvier ; entre temps, elle avait contracté une grippe sérieuse. L'enfant est devenue irascible, méchante, grognon ; nous apprenons qu'elle a encore présenté avant les règles moins abondantes mais longues de douze jours, la poussée éruptive habituelle.

Nous tentons un traitement autosérique, mais après chaque injection l'enfant réagit par une violente crise d'urticaire, œdème de Quincke et vive éruption purpurique au niveau de la face antérieure des avant-bras, des cuisses et des creux axillaires. Ces accidents nous contraignent à interrompre les injections.

Devant le peu de résultat obtenu par les précédentes thérapeutiques, et avec les tests d'hypersensibilité élective donnés par les cuti-réactions, nous envisageons, au mois de février, la possibilité d'obtenir la désensibilisation par intradermoréactions à l'extrait ovarien total : le 11 février, nous en injectons une goutte ; le 18, deux gouttes ; le 25, trois gouttes ; le 3 mars, quatre gouttes ; le 13 mars, cinq gouttes ; le 20 mars, six gouttes ; le 27 mars, sept gouttes : le 3 avril, huit gouttes. En même temps, nous prescrivons l'extrait orchitique par voie buccale, vingt gouttes par jour à prendre pendant les dix jours précédant les règles.

Sous l'influence de ce traitement, l'urticaire régresse

en mars, en avril et en mai ; en juin la poussée prémenstruelle a presque disparu ; il persiste encore un dermographisme à peine marqué, s'effaçant spontanément, le prurit a diminué dans les mêmes proportions.

En juillet, notre petite malade fait un séjour de vingt et un jours à Saint-Raphaël, qui améliore encore son état.

Nous constatons cependant que l'hypertrophie thyroïdienne s'est accentuée, la mensuration montre une augmentation de deux centimètres sur les chiffres antérieurs.

L'extrait orchitique est toujours administré dans les mêmes proportions et aux mêmes dates, aux mois d'août et de septembre ; l'urticaire n'apparaît plus, la menstruation est normale.

En octobre, nous arrêtons la médication ; les règles deviennent très abondantes, plus encore en novembre où on est obligé de la changer plusieurs fois par jour ; quelques rares éléments urticariens sont apparus dans le dos ; le caractère change, la jeune fille a du mal à travailler, elle devient paresseuse, émotive. *Son métabolisme de base est toujours diminué, cette fois de 24 %.*

La thérapeutique est de nouveau installée et depuis régulièrement établie. Tous les phénomènes rétrocedent et disparaissent peu à peu ; la poussée urticaire, antérieure aux règles, déjà légère, ne se déclare plus.

Ces tests de guérison, sinon complète et définitive

puisqu'il persiste toujours un peu de prurit, sont confirmés lors de consultations ultérieures en janvier et février 1937.

Le 6 novembre, il nous est encore permis de voir cette jeune fille, qui vient de passer sept mois à la campagne. Elle a cessé le traitement ; il n'y a plus d'urticaire mais des crises de prurit chaque mois quatre à cinq jours avant les règles ; elle accuse aussi des bouffées de chaleur et une forte transpiration. Nous recommandons la reprise du traitement.

Pendant toute l'année suivante, les crises d'urticaire n'ont plus été constatées.

OBSERVATION II

(Publiée par M. Gilbert DREYFUS,
dans le *Monde Médical*, du 15 mai 1937.)

Mme P..., 42 ans, nous consulte en janvier 1936, pour des crises d'urticaire réellement subintrantes.

Cette urticaire a commencé d'apparaître à l'âge de treize ans, coïncidant avec l'installation des règles.

Depuis lors les poussées se répètent *presque quotidiennement*, déclenchées par des causes si diverses que les difficultés de l'enquête étiologique paraissent insurmontables. Le moindre effort, la moindre émotion, un cauchemar, une digestion un tant soit peu laborieuse, le simple passage d'une pièce froide dans une pièce chauffée, tout est pour elle prétexte à urticaire.

C'est une urticaire particulièrement sévère en raison de l'intensité de l'éruption qui recouvre le corps tout entier et revêt parfois un aspect pseudo-œdémateux, de l'intensité du prurit qui l'accompagne et aussi des phénomènes généraux qui lui font cortège : frissonnements, étouffements, malaise allant jusqu'à la lipothymie.

Mme P... est d'ailleurs une grande émotive dont l'allure générale rappelle celle des basedowiennes ; sa parole hachée, son tremblement, les rougeurs subites dont son visage et son cou sont le siège, ses mains moites, son pouls à 120, son éréthisme cardiaque et les palpitations qu'elle accuse orienteraient le diagnostic dans ce sens, malgré l'absence d'exophtalmie et de thyromégalie. Le métabolisme de base est effectivement un peu élevé (+ 20 %). Mais l'absence d'amaigrissement, l'instabilité du pouls (qui lors de notre deuxième examen ne bat plus qu'à 78), doivent faire réformer ce diagnostic au profit de celui d'hypersympathicotonie, vérifié par l'épreuve de DANIELOPOLU.

Par ailleurs on apprend que les règles, peu abondantes mais régulières, sont précédées d'un gonflement considérable de la poitrine, et qu'à plusieurs reprises, une perte sanglante a signé le moment de la ponte ovulaire (treizième à seizième jours après les règles).

Fait capital à nos yeux, les crises d'urticaire seraient particulièrement graves et répétées quinze jours après les règles et surtout dans les quatre ou cinq jours qui en précèdent la venue.

Suspectant l'hyperfolliculinie, nous faisons pratiquer trois dosages dans les urines, dont voici les résultats :

Cinquième jour : 165 U. R.

Quinzième jour : 132 U. R.

Vingt-cinquième jour : 240 U. R.

Soumise, à dater du 11 mars aux injections quotidiennes d'hormone lutéinique, la fréquence et l'intensité des crises s'atténuent immédiatement. La malade accuse bien quelques « alertes », mais qui ne vont pas jusqu'à l'apparition d'éléments orties. Le 4 avril, — quinzième jour après les règles —, éclate une crise « écourtée ». Rien du 4 au 30 avril. Une deuxième crise brève le 30 avril (seizième jour), puis quelques nouvelles alertes les 7 et 9 mai (précédant les règles du 10 mai). Le 15 mai, on suspend les injections, et l'urticaire réapparaît, offrant toujours des paroxysmes très nets intermenstruels et prémenstruels (24 et 25 mai ; 3 et 4 juin ; 18 juin, 30 juin et 1^{er} juillet, 12 juillet, 23 juillet, 7 août, 19 août, etc...). Un essai de traitement diathermique s'avère insuffisant, et en septembre-octobre, la situation est redevenue, à peu de chose près, la même qu'auparavant.

On reprend alors la luteinothérapie ; et l'on a la bonne fortune d'assister à une nouvelle « résurrection » : disparition des crises d'urticaire sauf à l'occasion de la ponte ovulaire et à l'approche immédiate des règles.

Ajoutons que le traitement par le corps jaune ne

s'est pas borné à effacer les crises d'urticaire. L'état nerveux et psychique de la malade s'en trouve transformé : le système vaso-moteur est en équilibre, le pouls se stabilise aux abords de 80-90, l'émotivité est atténuée et le tremblement nul.

PATHOGENIE

L'urticaire ovarienne a donné naissance à des théories pathogéniques nombreuses, qui ont varié suivant les temps et les connaissances et légitimé l'application de thérapeutiques chaque fois nouvelles.

Les anciens auteurs avaient déjà remarqué que certaines urticaires périodiques, dont les crises étaient rythmées par les règles, n'évoluaient que chez des femmes dont le flux menstruel était profondément troublé.

Cette constatation, qui est mise en évidence dans leurs observations, les avait naturellement conduits à rechercher l'étiologie de ces éruptions dans une lésion de l'appareil génital. Bien souvent chez leurs malades ils découvrirent ainsi une inflammation des ovaires, une endométrite, des positions utérines anormales, des fibromes.

WAGNER, STILLER et plus tard KREIBICH et MATHÈS pensèrent que cette lésion génitale créait une excitation nerveuse locale, qui arrivait par des voies centripètes à un centre quelconque qu'ils supposaient situé dans la moelle ou le sympathique ; de là l'excitation, transmise par des voies centrifuges vasomotrices ou trophiques hypothétiques, atteignait un point péri-

phérique dont la réponse serait les modifications dermatologiques.

PHILIPSON et TOROK nièrent la possibilité de cette théorie nerveuse. GOLTZ fut d'avis que l'influence physiologique et pathologique de l'ovaire était transmise par voie circulatoire.

La découverte de BROWN-SÉQUART donna au problème un nouvel aspect car elle en renversait les données ; il n'y avait plus cause à effet entre les troubles menstruels et les troubles cutanés, mais deux effets résultant d'une même cause, trouble dans la sécrétion d'une certaine substance, d'origine ovarienne, qui présidait au cycle menstruel.

Par elle se trouvait précisée l'apparition de phénomènes urticariens menstruels chez les femmes dont les voies génitales ne présentaient aucune lésion ou malformation.

KLEIN émit l'hypothèse que cette substance arrivait dans la circulation quelques jours avant la menstruation.

KEIFFER, en étudiant le sang menstruel parla de substances vaso-dilatatrices. STICHELE de lipoides hypotenseurs diminuant la coagulabilité du sang.

Cette théorie ne fut pas cependant généralement admise pour expliquer les troubles urticariens ; beaucoup d'auteurs s'accordaient à considérer le flux menstruel comme un mode d'élimination de substances toxiques accumulées dans l'organisme pendant la période prémenstruelle, vieille conception que l'on retrouve chez BORDEU, SAUVAGES et VELPEAU. Cette

toxicité était d'après eux à l'origine des éruptions ortiées.

Expérimentant sur le lapin, CHARRIN prouva qu'il existait une toxémie prémenstruelle, qui s'atténuait dès l'installation des règles.

RICCA-BARHENS affirma aussi que le sang, peu de temps avant les règles contenait des principes toxiques qui étaient à l'origine des troubles psychiques, des nausées, des crises urticariennes ; cette intoxication correspondait à la maturation du corps jaune « véritable glande à sécrétion interne atteignant son plein développement au moment où commence l'écoulement sanguin. Pendant sa période d'activité, il y aurait une véritable sécrétion de principes toxiques et vaso-dilatateurs ».

A cette théorie toxique se rallièrent BORN-FRANKEL, puis FREUND qui classa l'exanthème menstruel parmi les exanthèmes toxiques.

MATZENAUER et POLLAND, après de nombreuses recherches cliniques et histologiques conclurent que les éruptions ortiées apparaissant chez certaines jeunes femmes dysmenorrhéiques étaient déterminées par des lipoides d'origine ovarienne; « noxe » qui, conduite au niveau de la peau par voie hématogène provoquerait un processus inflammatoire.

HANS GEBER confirma ces hypothèses par une série d'expériences. En pleine période menstruelle, il préleva le sang d'une femme qui présentait régulièrement à chaque retour de règles une éruption papuleuse, très prurigineuse et généralisée. Il attendit la période, intermenstruelle et, les phénomènes éruptifs

ayant disparu depuis quelques temps, il injecta, par voie intra-veineuse, cinq centimètres cubes de sang prélevé, dilué avec trente-cinq centimètres cubes de sérum physiologique. Vingt minutes après cette injection, il constata l'apparition, d'abord d'un dermographisme très net, puis, lentement, sur tout le corps, de placards urticariens très prurigineux. Chez cette jeune femme, quarante centimètres cubes de sérum physiologique, injectés deux jours après, restèrent absolument sans effet.

Au contraire, en prélevant du sang exactement entre deux menstruations, et en l'injectant dans les mêmes conditions et avec les mêmes dilutions que précédemment, à la période intermenstruelle suivante, GEBER n'obtint aucune réaction. Un échec identique, par injection intra-veineuse de sang prélevé deux jours avant les règles, le fit conclure à des phénomènes de toxihémie essentiellement menstruelle.

Précisant ses recherches, GEBER tenta de montrer que ces toxines n'existaient pas dans le sang de toute femme, au moment de la menstruation, et qu'elles ne devaient en aucune sorte s'identifier aux hormones menstruelles de BROWN-SÉQUART. Dans ce but, il injecta à sa malade, en dehors de ses règles, le sérum de trois femmes en pleine menstruation, à un jour d'intervalle, et à la dilution déjà employée ; deux de ces femmes étaient absolument saines, sans troubles menstruels, la troisième présentait de petites tumeurs au niveau des annexes, causes de migraines, nausées et douleurs lombaires au cours des règles. Aucune

urticaire n'apparut après ces injections. Même résultat négatif, en pratiquant l'expérience inverse, c'est-à-dire, en injectant à plusieurs femmes le sérum du sang, prélevé chez cette femme, soit au moment de la menstruation, soit à la période intermenstruelle, peu avant ou après les menstrues.

Certaines conditions paraissent donc être nécessaires à l'installation périodique de ces crises urticariennes, conditions que l'auteur envisageait être régies par un trouble dans la nutrition des tissus ; l'urticaire ne se produisait sous l'influence de ces substances toxiques pathologiques que si au préalable, les vaisseaux avaient été « hypersensibilisés » à ces substances et par là facilement attaquables par elles.

D'autres auteurs ont soutenu cette possibilité d'élimination de produits toxiques d'origine ovarienne par le sang et l'urine, au moment des règles.

A l'appui de cette hypothèse, on peut rattacher l'opinion de M. BESANZON, qui a insisté sur l'existence probable d'une toxicité humorale, chez certaines femmes au moment de la formation du corps jaune ; toxicité qu'il était normal de considérer comme étant la cause des troubles généraux, déclanchés par la menstruation, élévation de la température, nausées, malaises, et qui se traduisait dans le sang par une diminution du taux de l'hémoglobine vers le cinquième ou septième jour, précédant les menstrues, une hypoglobulie, trois ou quatre jours avant les règles, une modification de la formule leucocytaire, polynucléose avec augmentation des petits lymphocytes,

celle des gros mononucléaires pendant la durée de la menstruation, enfin une légère éosinophilie terminale; formule globale identique à celle que l'on observe à l'occasion d'une petite infection ou d'une intoxication aiguë.

A. GAUTHIER, soulignant les rapports étroits qui unissent le corps thyroïde et l'ovaire, rapports mis en évidence par STANLEY, Edward SANDERSON, BLUM, PERRIN, JAYLE, supposa que cette toxicité tout en restant sous l'influence intime de l'ovaire était cependant d'origine thyroïdienne. Cette glande très riche en arsenic et en iode éliminerait au moment des règles, ces deux corps en plus grande abondance. En effet, alors que l'on ne trouve que des traces légères d'arsenic dans le sang normal, on peut doser jusqu'à 28 et 33 dixièmes de milligramme de ce corps par kilogramme de sang menstruel.

J. CALLENBERG se montra, au contraire, partisan des premières idées endocriniennes et il précisa le rôle prépondérant de l'insuffisance des sécrétions hormonales de l'ovaire dans la pathogénie de certaines urticaires.

Dans une première observation, il décrivit l'évolution, chez une jeune femme âgée de 21 ans, réglée très tard, à 17 ans, d'une éruption, généralisée et très prurigineuse, dont les paroxysmes, régulièrement cycliques, débutaient au moment de règles, longues, abondantes, irrégulières et prenaient fin avec elles. Dès les premiers symptômes de la poussée, l'auteur constatait que le taux de la calcémie augmentait pro-

gressivement pour atteindre à son acmé un maximum de 13 à 14 milligrammes pour mille, chiffre qui s'abaissait dans leur intervalle à 9 milligrammes pour mille. Une thérapeutique par l'ovoglandol aurait rapidement fait disparaître tous les phénomènes pathologiques menstruels et cutanés.

Chez une autre malade, couturière de 33 ans, l'urticaire apparue trois ans auparavant, survenait tous les quatorze jours, tantôt entre deux menstruations, vers le quinzième jour, la fois suivante immédiatement après la fin des règles ; cette dermatose polymorphe, à placards rouges, chauds, accompagnée d'un prurit insupportable et d'œdème important du visage, durait trois jours ; les règles étaient diminuées dans leur intensité et leur volume, la phase intermenstruelle très allongée ; la courbe de la calcémie était analogue à celle du cas précédent, même synchronisme avec les périodes éruptives. L'ovoglandol demeura inefficace ainsi que toutes les autres thérapeutiques désensibilisantes déjà instituées.

CALLENBERG insista sur cette élévation du calcium dans le sang ; d'après lui cette variation, conditionnant un trouble du système nerveux autonome dans le sens d'une vagotonie nette, s'expliquait par une libération du calcium tissulaire, avec décharges périodiques dans le système circulatoire, sous l'influence de troubles ovariens. Elle semblerait jouer un rôle important dans la genèse des éruptions, car il aurait réussi, au moyen d'expositions répétées au soleil, à élever la calcémie et à provoquer, ainsi, secondaire-

ment, par une action purement physique, l'apparition d'urticaire.

Dans ces deux cas bien distincts, l'auteur invoqua à l'origine des troubles cutanés, des dysfonctionnements ovariens, qui, étiologiquement opposés, nécessitaient des thérapeutiques différentes. Se basant sur les notions, déjà connues que l'ovulation ne se fait pas au moment de la menstruation, mais entre les deux périodes du cycle, il affirma que chez sa première malade, c'était une insuffisance ovarienne, qui était en cause, s'appuyant pour établir ce diagnostic sur l'apparition tardive des premières règles; chez la seconde, il se serait plutôt agi d'un hypofonctionnement du corps jaune, preuve en serait l'absence d'urticaire au moment des menstruations, période à laquelle CALLENBERG pensait que l'évolution du corps jaune était à son apogée; le lutéoglandol, par son action physiologique homologue à celle de la glande déficiente, deviendrait alors la base du traitement.

BOURGEOIS était aussi d'avis que l'insuffisance ovarienne par hyposécrétion de folliculine était à l'origine de nombreux troubles menstruels. Il obtint des améliorations très nettes, en réduisant les aménorrhées actives et en augmentant l'abondance du flux par la folliculinothérapie.

SIREDEY, DALCHÉ, LEOPOLD LÉVY, JAYLE contribuèrent à vulgariser cette notion d'insuffisance ovarienne.

VON OTT, s'appuyant essentiellement sur l'observation clinique des phénomènes physiologiques extra-génitaux, au cours du cycle : température, pression

artérielle, échanges respiratoires, fonctionnement intestinal, sudation, psychisme, troubles cardiaques et vaso-moteurs, en avait, bien avant les données récentes de l'endocrinologie génitale, synthétisé les variations par une courbe particulière. Cette courbe à ascension progressive à partir du quinzième jour, atteignait son acmé deux ou trois jours avant l'établissement du flux sanguin; à cette date, elle décrivait une chute brusque avec point minimum, bien inférieur à sa valeur initiale, au premier jour de la menstruation; elle remontait ensuite pour atteindre son niveau moyen.

SIMONNET et BRANDWEIN, puis FERRIER et GIRARD effectuèrent de nombreux dosages de folliculine dans le sang et l'urine des femmes normales, à des époques différentes du cycle menstruel. Ils constatèrent que le taux de cette substance subissait dans le sang des variations périodiques, variations dont la courbe présentait une analogie certaine avec celle de Von OTT, augmentation régulière, puis chute rapide au début de l'écoulement cataménial; FERRIER et GIRARD notèrent en outre une élévation nette de la teneur dans le sang entre le dixième et le quatorzième jour.

Quant au taux urinaire, il semble acquérir sa plus faible valeur vers le cinquième jour du cycle, avec moins de 30 U. R. par vingt-quatre heures, un maximum entre le quatorzième et le seizième jour avec 100 à 150 U. R., puis il descend pour être, vers le vingt-cinquième jour, au voisinage de 10 à 50 U. R.

M. Gilbert DREYFUS, établissant des courbes de folli-

culinurie chez des femmes atteintes d'affections à rapports cataméniaux et notamment d'urticaires récidivantes, établit avec LAURENT GÉRARD, WIMPHEN et MATHIVAT qu'elles subissaient des variations pathologiques qu'il individualisa en trois types schématiques :

« *Type I.* — La courbe conserve son allure de V renversé mais les éliminations de folliculine sont constamment exagérées et au quinzième jour, elles atteignent ou dépassent 200 U. R.

« *Type II.* — Courbe en plateau, ou ascendante avec maximum au vingt-cinquième jour (folliculinie prolongée).

« *Type III.* — Courbe descendante avec folliculinurie maximum au cinquième jour. »

De ces constatations, sans nier la grande fréquence des insuffisances folliculiniques, cet auteur émit l'opinion que « les troubles vaso-moteurs, nerveux, psychiques, observés chez des femmes mal réglées, et plus ou moins rythmés par les règles, s'ils reconnaissent bien une origine génitale peuvent n'être point dus à une insuffisance folliculinique mais bien au contraire à un état d'hyperfolliculinie ».

Partant de cette idée, il put rapidement amender, sous l'influence d'injections de lutéine, des manifestations morbides extra-génitales que la folliculinothérapie était demeurée impuissante à corriger et même avait aggravées.

Ces résultats thérapeutiques permirent à Gilbert DREYFUS d'isoler un *syndrome hyperfolliculaire*, qui se traduit cliniquement par des troubles divers gé-

nitaux et extra-génitaux, apparaissant principalement à deux moments différents du cycle menstruel, au quinzième jour, réalisant le syndrome du quinzième jour, et aux périodes prémenstruelle et menstruelle ou syndrome menstruel.

Voici les faits résumés, vers le sixième jour, il y a apparition de troubles généraux prémonitoires, qui s'accroissent au maximum le quinzième jour. A cette date, on note fréquemment la venue, sans cause apparente, d'une petite métrorragie, avec ou non écoulement glaireux plus ou moins abondant ; s'installent aussi des douleurs pelviennes bilatérales, plus marquées d'un côté que de l'autre, des douleurs thyroïdiennes, de la congestion mammaire, des troubles psychiques, irritabilité, impossibilité de fixer la pensée, anxiété, fatigue, délire ; l'utérus est gros, œdématisé ainsi que le vagin et la vulve.

A la fin du cycle, les règles peuvent être précoces, quelquefois retardées, très souvent abondantes avec gros caillots et glaires, rarement diminuées jusqu'à l'aménorrhée complète ; le sang menstruel, normalement rouge serait brun noir et d'odeur forte. Les règles sont aussi troublées dans leur durée qui est prolongée à huit ou dix jours, plus rarement raccourcie.

La douleur précède et accompagne habituellement ces perturbations menstruelles ; d'intensité variable, elle siège dans le bas-ventre ; les seins se gonflent et deviennent sensibles, on peut signaler une élévation thermique pré-menstruelle, sans hyperleucocytose.

Gilbert DREYFUS a remarqué encore, tant au quin-

zième jour qu'à la période pré-menstruelle l'éclosion fréquentes de crises d'urticaire, d'asthme, de troubles neuro-circulatoires, palpitations, extra-systoles, hypertrichose, nervosisme avec cyanose sus-malléolaire, syndrome de Raynaud, des cas de diarrhées et d'hydarthrose.

*
* *

La diversité des théories émises montre bien l'état d'incertitude où l'on se trouvait, quant à l'étiologie et la genèse de l'urticaire ovarienne ; l'évolution vers une explication endocrinienne des faits permet d'éclaircir singulièrement cette question.

Les théories nerveuses, trop générales pour être retenues, ne précisent rien du mécanisme pathogénique de l'urticaire et ne constituent que des hypothèses de fortune. L'entrée en scène du système nerveux apparaît plutôt secondaire et limitée aux réactions du système vago-sympathique.

Il semble bien que pendant la période pré-menstruelle le sérum sanguin acquiert une toxicité particulière que plusieurs auteurs ont mise en évidence. Cependant la nature même des substances toxiques dont il s'agirait n'a jamais pu être précisée et si on a invoqué leur contribution à l'origine des urticaires pré-menstruelles et menstruelles, elles ne peuvent seules expliquer celles qui apparaissent entre les deux termes extrêmes du cycle, en pleine période inter-menstruelle.

D'ailleurs cette théorie toxique qui, a voulu, à ses débuts, rester dans des limites purement chimiques, telles les observations de HANS GEBER, a évolué peu à peu vers les idées endocriniennes en faisant appel à l'activité toxique du corps jaune.

La découverte des hormones ovariennes, leur synthèse qui a permis de reproduire leur action physiologique, la date exacte de leur apparition dans le sang, précisée par des dosages expérimentaux, ont fortement contribué, en faisant mieux connaître les jeux hormonaux ou cours du cycle menstruel, à faire admettre généralement aujourd'hui la théorie endocrinienne.

On a beaucoup parlé d'insuffisance ovarienne, l'opothérapie totale aurait parfois donné d'excellents résultats et, notamment à CALLENBERG ; de même on a invoqué une hypo-activité du corps jaune, dont la correction de la carence aurait amené la cessation des crises urticariennes. Très souvent cependant, c'est au contraire une sécrétion exagérée de folliculine qui semble créer le milieu indispensable à l'état anaphylactique et dans la plupart des cas on peut considérer l'urticaire ovarienne comme un signe clinique du syndrome hyperfolliculinique que nous avons décrit.

Cette hyperfolliculinie, d'ailleurs, plus ou moins transitoire, soit au moment de la chute de l'ovule, treize à seize jours après le début des règles, soit à la période pré-menstruelle et c'est alors plus une sécrétion prolongée qu'une hyperfolliculinie proprement dite, soit encore à ces deux périodes simultanément

et dans ce cas sécrétion excessive et prolongée, permet de mieux concevoir la variabilité dans le temps des éruptions ortiées.

Cette hypothèse, en accord avec la clinique trouve confirmation dans la possibilité de retrouver cette hyperfolliculinie à ses différents stades, au moyen de dosages biologiques selon la technique de Simonnet ou encore par endocrinodiagramme de Dousset et Ferrier.

On peut admettre que l'hyperfolliculinémie qui en résulte réalise dans le milieu humoral des conditions d'instabilité particulière, donnant au sujet qui en est atteint le pouvoir de se sensibiliser soit à la folliculine (Observation I), soit à des substances diverses (Observation II), soit même à des agents physiques ou autres.

Il est de même évident que cet excès de folliculine dans le sang provoque des perturbations dans le fonctionnement du système vago-sympathique. CAUSSIMON, puis GAU, dans sa thèse, avaient déjà signalé que les troubles de la sécrétion endocrinienne de l'ovaire étaient le point de départ d'une hypervagotonie, le grand sympathique paraissant paralysé ; CALLENBERG, dans ses observations parle dans le même sens ; et l'on sait, depuis les travaux de BIELD et KRAUS, de GARRELON, TINEL et SANTENOISE, MILIAN et BABALIAN, la part importante du système organo-végétatif dans la production des phénomènes de choc.

THERAPEUTIQUE

La diversité des idées pathogéniques a imprimé à la thérapeutique de l'urticaire ovarienne le même caractère d'instabilité. Les traitements proposés ont été multiples, mais l'inconstance des résultats obtenus a posé un problème difficile, qui aujourd'hui, est encore loin d'être résolu.

Dans l'ignorance de l'étiologie exacte de cette affection, on se borna longtemps à l'administration de médications purement symptomatiques, qui purent, à l'occasion, aboutir à des effets heureux. La grande faveur, accordée à leurs débuts, à la peptono et à l'auto-hémothérapie a souvent fait dépasser à ces deux thérapeutiques les véritables limites de leurs applications ; on a trop demandé à ces deux méthodes. Chez notre malade, elles n'ont amené aucune cessation des crises, mieux elles en ont créé de nouvelles ; un même échec est souligné dans de nombreuses observations.

La confirmation des hypothèses endocriniennes et la mise en pratique courante de l'opothérapie ovarienne ont constitué des progrès que l'on attendait depuis longtemps ; les résultats qu'on en espérait n'ont pas toujours été atteints et pour causes : l'endocri-

nologie est une science complexe, qui crée de jour en jour des connaissances nouvelles, les thérapeutiques prescrites, basées sur son application ont été souvent mal instituées ou à tort, les préparations hormonales, enfin, en circulation dans le commerce, ne sont pas toutes douées d'une égale activité. On doit cependant garder à ces données nouvelles la grande confiance qu'on leur accorde généralement et qui, dans bien des domaines déjà n'a pas été trompée.

Nous avons vu que l'insuffisance ovarienne avait été invoquée à l'origine des troubles dermatologiques qui nous intéressent ; l'administration d'extraits ovariens totaux aurait été suivie d'améliorations nettes ; par contre la folliculine, trop souvent utilisée, a mené à de fréquents échecs, quand elle n'a pas été la cause de graves désordres organiques.

Nous avons précisé aussi les raisons pour lesquelles on était, aujourd'hui, en droit d'admettre que l'urticaire ovarienne était engendrée par une hyperfolliculine.

On sera donc naturellement conduit à baser le traitement sur les divers procédés thérapeutiques susceptibles de lutter contre cette hypersécrétion pathologique.

Parmi ces procédés figure la lutéinothérapie, à l'application de laquelle on a été amené à la suite des expériences de COURBIER et des publications de RIVORE qui a montré que l'emploi de doses déséquilibrées de lutéine faisait naître entre cette hormone et la folliculine un net antagonisme, qui n'existe pas à l'état normal ou à doses physiologiques.

On prescrira la lutéine à la dose de 100 unités clinique tous les deux jours, quotidiennement dans les cas graves (l'unité clinique vaut 1/600^e de l'unité lapine) et seulement en injections intra-musculaires ou sous-cutanées profondes, cette hormone, très sensible aux alcalis, à l'oxydation et aux acides même très dilués, étant détruite par voie buccale.

Suivant les dates d'apparition ou d'aggravation des crises urticariennes, les injections devraient être faites à des époques différentes que l'on peut fixer ainsi :

Soit immédiatement après les règles et jusqu'au quinzième jour lorsque l'acmé des poussées se situe dans la période intermenstruelle.

Soit du douzième au quatorzième jour jusqu'au début des règles suivantes, si les éruptions apparaissent principalement à la période prémenstruelle.

Soit enfin pendant tout le mois, si les crises sont subintrantes.

Bien souvent, il faudra renouveler le traitement pendant cinq à six mois consécutifs, puis on laissera la malade au repos pendant deux ou trois mois ; au terme desquels, si la guérison n'a pas été obtenue, on reprendra les injections aux mêmes doses et au même rythme que précédemment et pendant une seconde période de durée égale, suivie à son tour d'une nouvelle phase de repos, et ainsi de suite jusqu'à disparition totale des troubles.

Les extraits testiculaires qui jouissent de la même action antagoniste que la lutéine devront bénéficier d'une égale faveur dans le traitement de l'urticaire

ovarienne. Mais insistons tout particulièrement sur l'extrait orchitique total, dont l'administration pratique, par voie buccale, nous a donné dans le cas que nous relations précédemment un résultat inespéré. (Observation I.)

On le prescrira à doses de vingt gouttes par jour pendant les dix jours qui précèdent les règles en cas d'urticaire cataménial ; aux mêmes doses, pendant la même durée mais dès la fin de l'écoulement si, au contraire, les éruptions se localisent à la phase intermenstruelle.

Les extraits mammaires seraient employés accessoirement à raison de trois cachets de 0 gr. 50 par jour pendant tout le mois.

La gonadostimuline β aurait aussi donné de belles réussites thérapeutiques, à raison de 100 unités par jour, six jours par mois, en injections sous-cutanées.

On a beaucoup parlé enfin d'un procédé physiothérapique, basé sur le principe que la diathermie stimule l'activité des glandes à sécrétion interne. Dans le cas d'hyperfolliculinie, on pourra rechercher l'effet modérateur par la diathermie mammaire, glande dont on connaît l'action freinatrice sur l'ovaire. L'application délicate de cette méthode, ses indications encore mal précisées limitent son emploi.

En cas d'échec de ces différentes thérapeutiques on s'adressera en dernier ressort à la radiothérapie ovarienne.

Avant de mettre en œuvre tout traitement, on devra contrôler le diagnostic clinique par des dosages biologiques répétés de folliculine dans le sang et l'urine et établir la courbe de la folliculinurie dont on étudiera les variations.

En aucun moment, il ne faudra perdre de vue que toutes les substances à qui l'on fait appel sont de manière délicat, parfois dangereuses à doses excessives et qu'en les prescrivant on s'expose à des inconnues qui sont encore mal élucidées.

CONCLUSIONS

Parmi les urticaires, relevant de causes multiples et variées, il faut faire une place à part à l'urticaire ovarienne, en raison de ses caractères cliniques et surtout du traitement tout à fait spécial qu'il faut lui opposer, alors que la plupart des thérapeutiques classiques de l'urticaire se révèlent inefficaces.

Son individualisation est ancienne et son existence indiscutée, mais les notions nouvellement acquises en Endocrinologie donnent à cette question un regain d'actualité en rénovant les idées pathogéniques régnant à son sujet et en apportant des éléments précieux pour la conduite du traitement.

La morphologie des manifestations cutanées n'a pas de caractères particuliers, mais leur moment d'apparition, leur répétition périodique pendant des mois, la coexistence de règles très abondantes, surtout anormalement prolongées, se reproduisant selon un rythme troublé, le plus souvent raccourci, la concomitance de troubles nerveux ou vasculaires donnent à cette urticaire un aspect clinique qui en facilite le diagnostic. Celui-ci repose en outre sur le fait qu'on ne trouve en général chez les sujets qui en sont atteints aucune des autres causes les plus courantes,

ni troubles digestifs ou hépatiques, ni substances alimentaires jouant le rôle de facteur déclenchant, ni parasitisme intestinal ou viscéral, ni sensibilisation sérique ou externe, et que les régimes les plus divers, ni les méthodes de désensibilisation n'empêchent le retour périodique des accidents cutanés.

Des hypothèses pathogéniques extrêmement nombreuses ont été successivement proposées pour expliquer le mécanisme de l'urticaire ovarienne. Parmi celles-ci, la théorie nerveuse, la théorie toxique, la théorie endocrinienne ont eu le plus de faveur. Dans celle-ci, on admettait volontiers, l'urticaire ovarienne se produisant parfois à la ménopause, qu'il s'agissait d'insuffisance ovarienne.

L'urticaire ovarienne de la puberté, dont nous rapportons deux exemples, n'est pas en faveur de cette hypothèse. L'intensité des hémorragies menstruelles, leur prolongation exagérée, leur retour prématuré, les troubles du caractère, la tachycardie, les malaises qui les accompagnent sont en faveur d'une mise en circulation exagérée de folliculine ou d'une insuffisance de lutéine. L'hyperfolliculinie, bien que d'origine ovarienne, nous paraît elle-même sous la dépendance d'un trouble hypophysaire, ainsi qu'en témoignent l'apparition au début de la puberté, la coexistence d'une augmentation de volume du corps thyroïde et d'une poussée de croissance, manifestations pouvant être rattachées à une hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse.

L'efficacité des hormones antagonistes de la follicu-

line confirme le bien-fondé de cette hypothèse. L'extrait orchitique total dans un cas, les injections de lutéine, dans l'autre, ont amené la disparition des accidents urticariens qui avaient résisté pendant de longs mois aux essais thérapeutiques les plus variés.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LÉPER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

